

ABSTRACT

[JP 56-113754 A or EP 29990 A]

2,2'-dihydroxy-5,5'-methylene di-(p-toluenesulphonic acid) (I) and its salts are new. m-cresol-6-ammonium sulphonate (II) is also new. Pref. (I) salts are those of solubility greater than 10 g/100 ml water at 23 degree C, esp. the salts with ammonia, sodium and urea. Sparingly soluble (I)-salts of solubility less than 3 g/100 ml water at 23 degree C are formed with organic amines, esp. diamines in which the two amino groups are joined by 1, 2 or 3 2-4C alkylene chains. These diamines are pref. piperazine 1,4-diazabicyclo (2,2,2)-octane 1,4-dimethylpiperazine, 1-benzyl-4-methylpiperazine, ethylene diamine or tetramethylethylene diamine.

(I) and its salts have astringent, bactericidal, trichomonacidal, fungicidal and haemostypic properties. They have a selective effect on dead tissue as well as on tissue changed by disease, that has coagulated and been rejected, without affecting healthy tissue. (I) has lower toxicity than the commercially available mixture of condensation prods. of m-cresol-sulphonic acid and formaldehyde, e.g. LD₅₀ for (I) in male mice is 1100 mg/kg.

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—113754

⑪ Int. Cl.³
C 07 C 143/50
A 61 K 31/255

識別記号
A C A
A D B

庁内整理番号
7162—4H
6408—4C

⑬ 公開 昭和56年(1981)9月7日
発明の数 3
審査請求 未請求

(全 18 頁)

⑭ 2,2'-ジヒドロキシ-5,5'-メチレンジ-
(p-トルオールスルホン酸)及びその塩、その
製法及び該化合物を含有する止血収斂作用及
び殺菌作用を有する医薬調剤

⑮ 特 願 昭55—171453

⑯ 出 願 昭55(1980)12月4日

優先権主張 ⑰ 1979年12月4日 ⑱ スイス(C
H) ⑲ 10763/79—3

⑳ 発 明 者 クルト・クレム
ドイツ連邦共和国アレンスバツ
ハ・イム・ヴァインベルク 2

㉑ 発 明 者 リューデイガー・ヘルリン
ドイツ連邦共和国ラードルフツ

エル・ホーエンヘーヴエンシュ
トラーセ 7

㉒ 発 明 者 フランツ・ツイツク
ドイツ連邦共和国コンスタンツ
・ハイデルモースヴェーク 36

㉓ 出 願 人 ビイク・グルデン・ロンベルク
・ヒューミツシエ・ファブリー
ク・ゲゼルシャフト・ミット・
ベシユレンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国コンスタンツ
・ビイク・グルデン・シュトラ
ーセ 2

㉔ 復 代 理 人 弁理士 矢野敏雄

最終頁に続く

明 細 書

1 発 明 の 名 称

2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-
(p-トルオールスルホン酸)及びその塩、
その製法及び該化合物を含有する止血収斂作
用及び殺菌作用を有する医薬調剤

2 特 許 請 求 の 範 囲

- 2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-
(p-トルオールスルホン酸)又はその
塩。
- 23℃の水中に10g/100mlより多く
溶解性である2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-
メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)
の塩である、特許請求の範囲第1項記載の化
合物。
- 2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-
(p-トルオールスルホン酸)ナトリウ
ム塩、アンモニウム塩及び尿素塩である、特許
請求の範囲第1項記載の化合物。
- 23℃で水中に3g/100mlより僅かに

(1)

溶解性である2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-
メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)
の塩である、特許請求の範囲第1項記載の化
合物。

- 有機アミンとの塩である、特許請求の範囲第
4項記載の化合物。
- 有機ジアミンである、特許請求の範囲第5
項記載の化合物。
- ジアミン中の両方のアミノ基がC₂~C₄-
アルキレン鎖1, 2又は3個により結合し
ている特許請求の範囲第6項記載の化合物。
- 有機ジアミンが、ピペラジン、1, 4-ジ
アザピシクロ[2.2.2]オクタン、1,
4-ジメチルピペラジン、1-ベンジル-4-
メチルピペラジン、エチレンジアミン又は
テトラメチルエチレンジアミンである、特許
請求の範囲第6項又は第7項記載の化合物。
- 2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-
(p-トルオールスルホン酸)又はその
塩の製法において、

(2)

- a) m-クレゾール-6-スルホン酸及び／又はその塩を酸性媒体中でホルムアルデヒド及び／又はホルムアルデヒドを脱離する薬剤と反応させ、所望の場合には遊離の酸又は他の塩に変換するか、又は
- b) m-クレゾール-6-スルホン酸及び／又はその塩を塩基性媒体中で、ホルムアルデヒド及び／又はホルムアルデヒドを脱離する薬剤と反応させて4-ヒドロキシメチル-m-クレゾール-6-スルホン酸に変換し、これを酸性媒体中でm-クレゾール-6-スルホン酸及び／又はその塩と縮合させ、所望の場合には得られた塩を遊離酸又は他の塩に変換するか、又は
- c) 脱離可能な置換分で6位が置換されたm-クレゾールを酸媒体中で、ホルムアルデヒド及び／又はホルムアルデヒドを脱離する薬剤と反応させて5, 5'-ジ置換4, 4'-ジヒドロキシ-2, 2'-ジメ
- (3)

- クレゾール-6-スルホン酸と有機アミン、有利にジアミンとの塩を塩基性媒体中で、ホルムアルデヒド及び／又はホルムアルデヒドを脱離する薬剤と反応させて4-ヒドロキシメチル-m-クレゾール-6-スルホン酸と有機アミン、有利にジアミンとの塩に変換し、これと酸性媒体中m-クレゾール-6-スルホン酸、そのアンモニウム塩又はナトリウム塩とを有機アミン、有利にジアミンの存在下に縮合させるか又は4-ヒドロキシメチル-m-クレゾール-6-スルホン酸と有機アミン、有利にジアミンとの塩と縮合させ、所望の場合には得られた塩を遊離酸又は他の塩に変換するか、又は
- c) 塩素、臭素、沃素で6位が置換されたm-クレゾールを酸性媒体中でホルムアルデヒド及び／又はホルムアルデヒドを脱離する薬剤とを反応させて5, 5'-ジクロル-, -ブロム-又は-ヨード-4, 4'-ジヒド
- (5)

チルジフェニルメタンとし、5及び5'位の置換分を脱離させ、酸性媒体中で硫酸及び／又はスルホン酸基を脱離する試薬でスルホン化し、所望の場合には得られた塩を遊離酸又は他の塩に変換することを特徴とする、2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)又はその塩の製法。

10. a) 有機アミン、有利にジアミンの存在下にm-クレゾール-6-スルホン酸、そのアンモニウム塩又はアルカリ塩を、又は有機アミン、有利にジアミンと、m-クレゾール-6-スルホン酸と有利にジアミンとの塩を酸性媒体中でホルムアルデヒド及び／又はホルムアルデヒドを脱離する薬剤と反応させ、所望の場合には得られた塩を遊離酸又は他の塩に変換するか、又は
- b) m-クレゾール-6-スルホン酸、そのアンモニウム塩又はナトリウム塩を有機アミン、有利にジアミンの存在下に、又はm
- (4)

ロキシ-2, 2'-ジメチルジフェニルメタンとし、5位及び5'位の置換分を接触の水添により脱離させ、酸性媒体中で硫酸及び／又はスルホン酸基を脱離する薬剤でスルホン化し、所望の場合には得られた塩を遊離酸又は他の塩に変換する特許請求の範囲第9項記載の方法。

11. a) テトラメチルエチレンジアミンの存在下に、m-クレゾール-6-スルホン酸、そのアンモニウム塩又はナトリウム塩を、又は酸性媒体中でm-クレゾール-6-スルホン酸とテトラメチルエチレンジアミンとの塩を、ホルムアルデヒドと反応させ、所望の場合には得られた塩を、所望の場合ナトリウム塩を介し、遊離酸又は他の塩に変換するか、又は
- b) テトラメチルエチレンジアミンの存在下にm-クレゾール-6-スルホン酸、そのアンモニウム塩又はナトリウム塩を又はアルカリ金属水酸化物の存在下にm-クレゾ
- (6)

ール-6-スルホン酸とテトラメチルエチレンジアミンとの塩をホルムアルデヒドと反応させて4-ヒドロキシメチル-m-クレゾール-6-スルホン酸のテトラメチルエチレンジアミン塩とし、これを酸性媒体中で、テトラメチルエチレンジアミンの存在下にm-クレゾール-6-スルホン酸、そのアンモニウム塩又はナトリウム塩と縮合させるか又はm-クレゾール-6-スルホン酸のテトラメチルエチレンジアミン塩と縮合させ、所望の場合には得られた塩を、場合によりナトリウム塩を介して、遊離酸又は他の塩に変換するか、又は

- c) 酸性媒体中で6-クロル-m-クレゾールをホルムアルデヒド及び/又はホルムアルデヒドを脱離する薬剤と反応させて5, 5'-ジクロル-4, 4'-ジヒドロキシ-2, 2'-ジメチルジフェニルメタンとし、これを白金触媒上で水素添加を行ない、4, 4'-ジヒドロキシ-2, 2'-ジメチルジフェ

(7)

載の方法。

14. m-クレゾールのスルホン化の際に生じる反応混合物をアンモニアで中和することにより製造されるm-クレゾールアンモニウムスルホネートを使用する、特許請求の範囲第9項記載の方法。
15. 2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) 及び/又はその薬理的に認容性の塩を含有する止血収斂作用及び殺菌作用を有する医薬調剤。

3 発明の詳細な説明

本発明は化合物2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) 及びその塩、その製法及び該化合物を含有する医薬調剤に関する。

クレゾールスルホン酸とホルムアルデヒドからのタンニン様作用を有する縮合生成物は大部以前から公知であり、西ドイツ国特許第

262558号明細書にはじめて記載された。米国特許第2326578号明細書中にはメタ

(9)

ニルメタンとし、酸性媒体中で濃硫酸でスルホン化する、特許請求の範囲第10項記載の方法。

12. 2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) と有機アミンとの塩を、

- a) 2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) 又はその塩の1種と有機アミンとを反応させるか、又は

- b) 有機アミンの存在下にm-クレゾール-6-スルホン酸又はアンモニウム塩又はアルカリ塩を、又は酸性媒体中で有機アミンとのm-クレゾール-6-スルホン酸との塩をホルムアルデヒド及び/又はホルムアルデヒドを脱離する薬剤と反応させることにより製造する、特許請求の範囲第9項記載の方法。

13. m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネートを使用する、特許請求の範囲第9項記

(8)

クレゾールスルホン酸とホルムアルデヒドとの反応により得られたタンニン様縮合生成物が記載されており、これが病んだ組織の治療にも好適であることが記載されている。次いで、これはm-クレゾールスルホン酸及びホルムアルデヒドからの縮合生成物を基礎とする医薬品、特に婦人科の分野において、の発達に導いた。相応する医薬品はその優れた治療特性により普及した製品 (Alboihyl[®], Lotagen[®], Negafol[®]) を開発した。多数の実験により証明されたように、これは収斂性、殺細菌性、殺トリコモナス性、殺真菌性、止血性を有しかつ壊死し並びに病的に変化した組織に選択的に作用し、この組織は凝結し剥離し、この際健康な組織は作用されない。従つて、婦人科の治療に多様に用いられるだけでなく、泌尿器科、外科、耳鼻咽喉科、胃腸科、肛門科の分野においても及び皮膚病においても使用され、良好な結果を示す。

この製品の欠点は、その作用原理が多くの物質の混合物から成るということである。m-ク

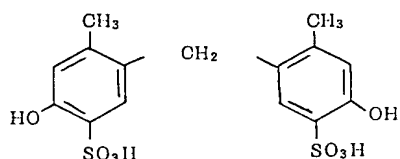
(10)

レゾールスルホン酸とホルムアルデヒドの縮合の非常に複雑な反応経過において、すなわち多数の種々の化合物が生じる。従来、近代的な実験法の使用にもかかわらずはつきりした組成を確かめるのに成功していない。常に同じ組成を示すということが医薬品にとつて欠くことのできないことなので、*m*-クレゾールスルホン酸及びホルムアルデヒドからの縮合生成物の製造の際、反応実施において非常に注意深く行なう必要が生じる。経験的な最適混合組成から離れることは非常に危険なことである。それというのも前記縮合反応において、後にゆつくりと制御できない方法で化学的分解もしくは転移が起る軽い生成物が生じ、このことは特に貯蔵安定性に作用する。市販製品のもう1つの欠点はその強い暗褐色にあり、この色は多くの患者に経験上反発を感じさせる。更に、注意深く手はずをととのえても下着やシート・カバー類の汚染や損傷を常に妨げることはできない。

治療面で非常に重要な医薬品の欠点をとりの

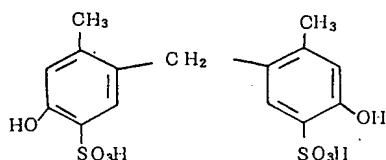
(11)

意想外にも、新規化合物2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (*p*-トルオールスルホン酸)



及び有機及び無機塩基との塩が問題なく製造され、かつメタクレゾール酸とホルムアルデヒドからの市販の縮合生成物に対しわずかな毒性でその治療作用において匹敵することが判明した。

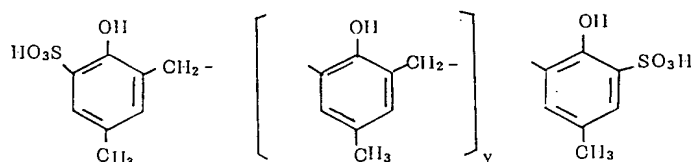
本発明の課題は2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (*p*-トルオールスルホン酸)



及びその塩である。新規化合物は5, 5'-メチ

(13)

ぞくために、大きな努力が行なわれた：西ドイツ国特許第1031799号明細書にはスルホン化した*m*-クレゾールとホルムアルデヒドからの水溶性の結晶性縮合生成物の製造が開示されている。西ドイツ国特許公開第2245411号及び同第2444785号明細書中には一般式



〔式中、*y*は0, 1, 2及び3である〕の*p*-クレゾールスルホン酸及びホルムアルデヒドからのオリゴマー縮合生成物が記載されている。いずれにせよ、これらの努力は従来全く効果がない。それというのも提案された生成物は経済的に製造の際適切でない出費を必要とし及び／又は所望の安定性及び／又は特に作用の質及び量において市販の生成物に達しない。

(12)

レンジ- (2-ヒドロキシ-*p*-トルオールスルホン酸)と表わすこともできる。塩としては無機及び有機塩基との塩が挙げられる。薬理学的に非認容性の塩を自体公知法で本発明による塩として有利である薬理学的に認容性の塩に変換する。塩形成のための陽イオンとして特にアルカリ金属陽イオン又は軽アルカリ土類金属陽イオン又は~~軽アルカリ土類金属陽イオン~~を用いる；しかしアミン、アミノアルコール等のような有機窒素塩基の相応する陽イオンも使用する。

例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、モルホリン、メチルシクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリス- (ヒドロキシメチル)-アミノメタン、2-アミノ-2-メチルプロパノール、2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオール、尿素、テトラメチル尿素、1, 3-ジメチルイミダゾリジノン-2、グル

(14)

カミン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、N-メチルグルコサミン、リジン、オルニチン、アルギニン、キノリンの塩を挙げることができる。

有利な塩は水に良好な溶解性を示すようなものである。良好な溶解性とはここでは23℃で水中に3g/100mlより多く、有利に10g/100mlより多く溶解することを意味する。有利な良好に溶解性の塩の例はアルカリ塩、特にナトリウム塩、アンモニウム塩及び尿素との塩である。

本発明のもう1つの課題は2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) 及びその塩の製法であり、これは
a) m-クレゾール-6-スルホン酸及び/又はその塩を酸性媒体中でホルムアルデヒド及び/又はホルムアルデヒドを脱離する薬剤と反応させ、所望の場合は遊離の酸又は他の塩に変換するか、又は

b) m-クレゾール-6-スルホン酸及び/又は

(15)

10~50重量%、有利に35~50重量%の含量の水溶液の形で使用する。ホルムアルデヒドを脱離する薬剤としてはヘキサメチレンテトラミンの他に特にホルムアルデヒドのオリゴマー(例えばトリオキサン、テトロキサン)及びポリマー(例えばパラホルムアルデヒド)であり、この際パラホルムアルデヒドが有利である。ホルムアルデヒドとの縮合反応は10~90℃の温度で、有利に20~60℃の温度で実施する。ホルムアルデヒドとの反応時間は温度及び縮合相手がどのような塩として存在するかにより決まる。所望のジフェニルメタン誘導体の形成は出来る限り完全であるが、高オリゴマー縮合生成物の形成は出来るかぎりわずかな量であるように反応期間を選択するのが有利である。選択した温度及びクレゾール誘導体の使用した塩の種類により数時間~数日間の範囲の最適な反応時間が簡単な予備実験により専門家に判明する。

酸性媒体中での反応としては強酸、例えばハ

(17)

はその塩を塩基性媒体中でホルムアルデヒド及び/又はホルムアルデヒドを脱離する薬剤と反応させ4-ヒドロキシメチル-m-クレゾール-6-スルホン酸に変換し、これを酸性媒体中m-クレゾール-6-スルホン酸及び/又はその塩と縮合し、所望の場合得られた塩を遊離酸又は他の塩に変換するか、又は
c) 脱離可能な置換分で6位が置換されたm-クレゾールを酸性媒体中でホルムアルデヒド及び/又はホルムアルデヒドを脱離する薬剤と反応させ、5, 5'-ジ置換4, 4'-ジヒドロキシ-2, 2'-ジメチル-ジフェニルメタンとし、5及び5'位の置換分を脱離し、酸性媒体中で硫酸及び/又はスルホン酸基を脱離する試薬でスルホン化し、所望の場合得られた塩を遊離酸又は他の塩に変換することよりなる。

ホルムアルデヒド及びホルムアルデヒドを脱離する薬剤との反応は有利に水溶液中で実施される。ホルムアルデヒドはホルムアルデヒド

(16)

ロゲン化水素酸、有利に塩酸、硫酸、スルホン酸、磷酸、酸性陽イオン交換樹脂又は類似のもの存在下での反応である。m-クレゾール-6-スルホン酸とホルムアルデヒドとの反応において、m-クレゾール-6-スルホン酸自体が強い酸であるので強酸を使用することは必要ではない。

塩基性媒体中での反応としては、強塩基、有利にアルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、有利に水酸化カルシウムの存在下での反応を表わす。

変法c)の6位に脱離可能な置換分で置換されたm-クレゾールの脱離可能な置換分としては塩素、臭素及びイソ素、有利に塩素が問題である。6位で置換されたm-クレゾールとホルムアルデヒドとの5, 5'-ジ置換4, 4'-ジヒドロキシ-2, 2'-ジメチル-ジフェニルメタンへの反応後容易に還元的に脱離することのできる置換分が有利である。脱離可能な置換分として塩素、臭素又はイソ素を使用するならば、還元的

(18)

な脱離を有利に自体公知法で接触還元により処理し、この際この目的に与つて常用の水素添加触媒例えば白金触媒、パラジウム触媒及びニッケル触媒、有利に白金触媒を使用する。脱離可能な置換分の還元的脱離のための溶剤としては接触水素添加に常用のもの例えば水、メタノール、エタノール、酢酸エステル、氷酢酸又はこれら溶剤の混合物が挙げられる。水素を作用させるための条件を、脱離可能な置換分の所望の脱離は行なわれるが、芳香族核の水素添加が行なわれないように選択することは公知である。

4, 4'-ジヒドロキシ-2, 2'-ジメチル-ジフェニルメタンの2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) へのスルホン化を自体公知法で50~100%, 有利に70~100%の硫酸中で行なう。スルホン化を溶剤、例えばクロホルム又は液状二酸化硫黄中で硫酸又は三酸化硫黄を用いて特に注意深く行なうことができる。スルホン酸基を脱離する薬剤としては更に例えばクロルス

(19)

C₂ ~ C₄ -アルキル鎖、特にエチレン鎖により結合しているアミン基が有利である。有利なジアミンは例えばピペラジン、ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン、1, 4-ジ-C₁ ~ C₄ -アルキルピペラジン、特に1, 4-ジメチルピペラジン、1-ベンジル-4-メチルピペラジン、エチレンジアミン、ジ-又はテトラ-C₁ ~ C₄ -アルキル-、特にテトラメチルエチレンジアミンである。2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) に相応する塩基を添加してその塩の形で沈殿させるかわりに、m-クレゾール-6-スルホン酸の相応する塩をホルムアルデヒドとの縮合に使用し、この際2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) の相応する難溶性塩を直接生じさせるという可能性もある。

更にm-クレゾール-6-スルホン酸もしくはm-クレゾール-6-スルホン酸の可溶性の塩、例えばアンモニウム塩又はナトリウム塩と

(21)

ルホン酸及びアミドスルホン酸である。

m-クレゾール-6-スルホン酸とホルムアルデヒドの反応において生じた反応混合は常法で所望の反応生成物の沈殿に好適な溶剤の添加により処理することができ、こうして沈殿した反応生成物を分別する。所望の反応生成物を難溶性の塩として沈殿させることは非常に有利であることがわかつた。塩としては難溶性のアルカリ土類金属及び土類金属の塩が好適であり、この際アルカリ土類金属、特にバリウムの塩が有利である。特に有利であるのは有機アミン、例えばモノアルキルアミン、ジアルキルアミン及びトリアルキルアミン、p-トルイジン、α-及びβ-ナフチルアミン、m-ニトラニリン、β-フェニルエチルアミン、ジ-O-トリルグアニジン、ベンチジン、ジアニシジン、ジメチルアニリン、m-フェニレンジアミン、ピリジン、モルホリン及び類似のアミンの使用である。有機アミンとしてはジアミンの利用が有利であり、その中でもアミン基が1, 2又は3個の

(20)

ホルムアルデヒドとの縮合を2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) と難溶性の塩を形成する塩基(この際前記のものが有利である)の存在下に実施する。

2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) の本発明による製造法において、この化合物と難溶性の塩を形成しm-クレゾール-6-スルホン酸と大きな溶解性を示す塩を形成する塩基が有利である。m-クレゾール-6-スルホン酸との塩の23°Cでの水への溶解性が2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) との塩の溶解性の5~50倍、有利に5~20倍であるような塩基を使用するのが有利である。この有利な塩基とはテトラメチルエチレンジアミンである。それというのもこの化合物の2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) との塩は酸を遊離させるのに特に有利であるからである。

(22)

2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) の難溶性の塩は2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) の経済的な純粋な形への製造における重要な中間体である。

従つて、本発明のもう1つの課題は2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) とアルカリ土類金属、有利にバリウムイオン、土類金属及びアミン、特にジアミンとの難溶性の塩である、

アミノ基が1, 2又は3個のC₂ ~ C₄-アルキレン鎖、特にエチレン鎖により結合しているジアミンと2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) との塩が有利である。特に2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) とピペラジン、1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1, 4-ジ-C₁ ~ C₄-アルキルピペラジン、特に1, 4-ジメチルピペラジン、1-ベンジル-4-メチル

(23)

の難溶性の塩とは水への溶解度が23℃で3g/100ml、有利に1g/100mlを越えないものを表わす。

m-クレゾール-6-スルホン酸の製造は公知である。これはm-クレゾールのスルホン化により常用のスルホン化剤を用いて行なわれ、この際m-クレゾール-4-スルホン酸とm-クレゾール-6-スルホン酸の混合物が生じる。(R. D. Haworth, A. Lapworth 著, J. Chem. Soc. (ロンドン) 1924年、第1299頁)。これらの混合物からのm-クレゾール-6-スルホン酸の単離は前記文献によりそのバリウム塩を介して行なわれる。

バリウム塩を介しての分離は経済的な理由から工業生産において有利ではない。臨床上に非常に重要な新規化合物2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) を製造するために出発物質として重要なm-クレゾール-6-スルホン酸を意想外にもm-クレゾールのスルホン化の際生じたm-ク

(25)

レゾール-6-スルホン酸、エチレンジアミン、ジ-又はテトラ-C₁ ~ C₄-アルキルエチレンジアミン、特にテトラメチルエチレンジアミンとの塩が有利である。

本発明のもう1つの課題は2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) の難溶性塩の製法であり、これはa) 2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) 又は易溶性の塩、有利にナトリウム塩又はアンモニウム塩を自体公知法で相応する塩基と反応させるか、又は

b) m-クレゾール-6-スルホン酸又はそのアンモニウム塩又はアルカリ塩を有機アミン又はm-クレゾール-6-スルホン酸と有機アミンの存在下に酸性媒体中でホルムアルデヒド及び/又はホルムアルデヒドを脱離する薬剤と反応させることにより成る。

本発明において2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸)

(24)

レゾールスルホン酸の混合物から新規化合物m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネートを介して単離するのが有利であることがわかった。こうして、バリウム塩との不所望な操作を回避することができる。こうしてm-クレゾール-6-アンモニウムスルホネートは2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) を製造するための重要な中間体である。

従つて、本発明の課題は新規化合物m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネートでもある。

m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネートの製造は例えばm-クレゾールのスルホン化の際生じる反応混合物、例えばm-クレゾールと濃硫酸との反応の際に生じる反応混合物にアンモニアを反応混合物中に存在する酸を中和するため十分量で添加することにより行なわれる。濃アンモニア水溶液での中和は有利である。アンモニアの添加は反応混合物の温度が80 ~

(26)

100℃を越えないように行なうのが有利である。所望の場合、生じる中和熱を冷却、例えば水冷又は氷冷によりどりのぞくことができる。この方法を実施する際、中和の前に未反応のm-クレゾールを好適な水と不混和な溶剤、例えばクロロホルムで抽出する。アンモニア溶液を冷却下にゆつくりと添加することにより中和を特に注意深く行ない、この際反応混合物の温度を約0℃～30℃の間とし、有利に0～10℃に保持する。中和の際に生じるm-クレゾール-6-アンモニウムスルホネートを好適な分離操作、例えば遠心分離、逕過又は傾斜、有利に逕過により反応混合物から得る。得られたm-クレゾール-6-アンモニウムスルホネートを好適な溶剤、例えばアルカノール、特にイソプロパノールで洗浄することにより反応混合物の付着する残分を取り除くことができる。例えば真空乾燥箱中で引き続き乾燥させると、非常に純粋な生成物が得られる。

従つて、本発明の課題はm-クレゾール-6

(27)

モニウムスルホネートの溶液とイオン交換樹脂の溶液を一緒にすることにより行なわれる。イオン交換を有利に周囲温度～約60℃で水溶液中で行なう。しかしながら他の十分に極性の溶剤、例えばアルカノール、有利にイソプロパノールを使用しても良好な結果が得られる。

2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)のその難溶性塩からの遊離を自体公知法で強酸と反応させることにより行なう。2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)を酸性イオン交換体を用いてその塩から遊離させるのが有利である。この際、難溶性の塩を直接酸性イオン交換体と接触させるか又はあらかじめ難溶性の塩をアルカリ溶液、特に水酸化ナトリウム溶液と反応させて易溶性のアルカリ塩、有利にナトリウム塩に変換させることも可能である。2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)をその塩から酸性イオン交換樹脂を用いて遊離させるこ

(29)

アンモニウムスルホネートの製法であり、これはm-クレゾールのスルホン化により生じた反応混合物をアンモニアで中和することより成る。

m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネートを公知法で強酸と又は酸性イオン交換体と反応させることによりm-クレゾール-6-スルホン酸に変換することができ、これ又はこれの塩から更に前記の方法により2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)及びその塩を製造することができる。前記の方法によりm-クレゾール-6-アンモニウムスルホネートをホルムアルデヒドと直接反応させることにより2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)及びその塩に変換することもできる。酸性イオン交換樹脂を用いてm-クレゾール-6-アンモニウムスルホネートからm-クレゾール-6-スルホン酸を遊離させることは交換管中で又は直接m-クレゾール-6-アン

(28)

とは交換カラム中で又は2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)の塩の溶液とイオン交換体の溶液とを直接一緒にすることにより行なわれる。イオン交換を水溶液中で行なうのが有利である。しかしながら、十分に極性の溶剤、例えばアルカノール、有利にイソプロパノールを使用しても良好な結果が得られる。イオン交換体を用いて本発明による酸を遊離する際に選択すべき温度は、使用溶剤中でのそれぞれの塩の溶解度により決まる。易溶性の塩、例えば水に良く溶けるナトリウム塩の存在の場合、有利に周囲温度で作業する。難溶性塩の場合40～90℃、有利に80～90℃で作業する。本発明による方法の有利な実施態様は、中間体として得られる2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)の難溶性の塩をアルカリ水溶液、有利に水酸化ナトリウム溶液と反応させ、相応するアルカリ塩に変換し、これから酸性イオン交換樹脂を用いて酸を遊離させる

(30)

ことより成る。

該化合物 2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) 及びその有機及び無機塩基との塩は収斂性、殺細菌性、殺トリコモナス性、殺真菌性、止血性に作用する。壊死し並びに病的に変化した組織に選択的に作用し、この組織は凝結し剥離し、この際健康な組織は作用されない。

その毒性は m-クレゾールスルホン酸及びホルムアルデヒドからの縮合生成物の混合物から成る市販の生成物より僅かである。次の表にはハツカネズミ及びラットに静脈内注射をして判明した 2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) のジナトリウム塩 (A) 及び水酸化ナトリウムで中和した市販製品 (B) の LD₅₀-値を示す。

(31)

従つて、本発明のもう 1 つの課題は 2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) 及び該化合物の薬理学的に認容性の無機及び有機塩基との塩である。

本発明による医薬品は婦人科学の分野において、特に膣炎、膈帯下及び卵管帯下、子宮腔部癒着子宮腔部偏位の治療、診査切採及び卵管ポリープの除去後の止血、パッサリウム保持者の圧縮潰瘍の治療及び電気凝結における後処理に使用される。泌尿器科において、本発明による医薬品は例えば膀胱炎、細菌感染及びトリコモナス感染、腫瘍及び乳頭腫並びに尿道炎に好適である。外科の分野において毛細管出血の止血のために、及び火傷による壊疽性の組織の剥離のために及び創傷治療に使用することができる。皮膚科学において、特に第 3 度の火傷、褥瘡欠損、下腿潰瘍、アフタ、尿道瘻管及び尿道ポリープ、開いた瘻、カルプンケル及びよう瘻を治療することができる。耳鼻咽喉科においては本発明による医薬品を特に耳鼻咽喉部の組織壊死、

(33)

表

動物の種類	LD ₅₀ (mg/kg)	
	A	B
ハツカネズミ♂	1100	380
ハツカネズミ♀	1050	340
ラット♂	930	390
ラット♀	990	420

(32)

外耳炎、アフタ性口内炎、裂創、鼻血、咽頭炎の治療及び扁桃摘出術後の止血に使用することができる。肛門科においては本発明の医薬品を特に炎症性随伴症状及び出血を伴う外痔核及び内痔核、肛裂痔漏、肛門湿疹、肛門癰疽症の治療及び手術後の創傷処置に使用することができる。本発明による医薬品を一般に種々の原因による創傷の治療過程の促進に使用することができる。

従つて、本発明の課題は 2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) 及びその有機及び無機塩基との薬理学的に認容性の塩を病氣、特に前記の病氣に使用することである。同様に本発明は前記の疾病の治療のために使用する医薬品の製造の際にこの化合物を使用することを包含する。

本発明の医薬品は種々の剤形であつてよい。この医薬品の作用物質含量は一般に調剤資薬剤に対し 0.5 ~ 95 重量%、有利に 1 ~ 85 重量%である。

(34)

新規医薬品は有利に局所に使用されるので、溶液、腔球、ゲル、軟膏、坐薬、局所使用のための錠剤又は濃縮物が特に有利な剤形である。

本発明による医薬調剤は、これが単位用量の形で存在するならば、例えば腔錠剤として、腔球として、坐薬として作用物質の10～150、特に20～100mgを含有する。

本発明の意味において「単位用量」とは活性成分の個々の量を医薬希釈剤と混合して含有するか又は医薬担体と一緒に含有する物理的に一定の単位物を表わす。この際、作用物質の量を、1個以上の単位物が個々の治療投与に通常必要であるように選択する。

個々の治療投与のためにわずかに分割可能な単位物の一部、例えば半分又は4分の1が必要であるとき、例えば切れ込みを有する錠剤におけるように単位用量は分割可能であつてよい。

腔球は一般に球並びに錠剤につき同一の作用物質含量を有する。ゲル及び軟膏は一般に1gあたり5～30mgを含有する。

(35)

酸に弱いという理由で非認容性であるならば、自体公知法で所望の調剤形内で非認容性の活性成分のガーレン式製剤による分離を行なう。例えば非認容性の成分を層状錠剤の異なる層に入れるとか、又は一つのカプセル中に別々に充填したペレットに入れるとか、又は多層坐薬又は腔球の異なる層に入れる。

異なる調剤形は多くの使用法を可能とする。濃縮物及び溶液は内診のためにも、耳鼻咽喉科においても、かつ歯科的治療においても使用される。

本発明の医薬品の異なる調剤形を組み合わせで使用することも可能である。例えば、毎日、2日目毎又は3日目毎に疾病した身体の部分で2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)及び/又はその塩の30～40%、有利に36%溶液で塗布、洗浄又は湯浴を行なう。この処置の間、ゲル又は軟膏もしくは局所処置のための錠剤、腔球又は坐薬を毎日1回～2回使用する。

(37)

作用溶液は一般に作用物質0.5～10、特に1～5重量%を含有する。

作用物質濃縮物は一般に作用物質10～40、特に20～40重量%を含有する。

医薬調剤は新規作用物質の他に例えば他の薬剤グループから1種以上の薬理学的に活性な成分を含有することができる。例えばスルホンアミド、例えばスルファチアゾール、スルファセトアミド；抗生物質、例えばネオマイシン、バシトラシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン；防腐剤、例えば9-アミノアクリジン；殺トリコモナス作用物質、例えばメトロニダゾール；抗真菌剤、例えばナイスタチン；消炎剤、例えばヒドロコチゾン又はエストロゲン、例えばジエチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール又はメストラノールである。他の医薬品グループから選択された前記活性成分において、これが2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)及び/又はその塩と化学的に例えば

(36)

ゲル又は軟膏は多くの場合腔中に適用管で導入する。腔洗浄は腔シャワーを用いて行なうことができる。腔球又は腔錠剤は多くの場合夕方就寝前に腔中に装入する。

臨床実験結果

1. 婦人科

2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)の婦人科における作用を腔帯下及び/又は頸管帯下に病んでいる患者135人に関し、5人の医者が臨床的に試験した。

2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)をそれぞれ作用物質100mgを含有する腔球の形で投与する。腔球をそれぞれ晩に腔中に深く装入する。すべての症例の93%において腔球8～16個が治療のために十分である。

試験を行なった医者及び患者による治療結果の判定は次の表から得られる：

(38)

治療結果	試 験 医		患 者	
	症例数	%	症例数	%
極めて良好	59	44	51	38
良 好	45	33	51	38
中 程 度	19	14	21	15
悪 い	8	6	10	7.5
記載なし	4	3	2	1.5
計	135	100	135	100

これによれば試験医はすべての症例の約75%の治療結果を良好～極めて良好としている。処置を受けた患者の70%が結果を良好～極めて良好としている。

2. 肛門科

肛門科における2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸) の作用は患者46人(男28名及び女18名)に関して医者3名により試験された。この患者は内痔核及び外痔核、痔漏、肛裂、肛門湿疹及び肛門癢痒症並びに肛門炎を病んでいる。

(39)

本発明はこれに限定されるものではない。記載した温度はすべて℃である。

例 1

2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸)

a) 水300 ml及びホルマリン溶液(37%) 28 ml (0.36モル)中のm-クレゾール-6-スルホン酸・二水化物100 g (0.446モル)の混合物を20～22℃で5日間攪拌し、引き続き真空中で濃縮する。油状残分をアセトニトリル100 mlと攪拌し、吸引濾過する。2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸)が三水化物として得られる。

収量: 43 g (理論値の42%)

融点は含水量に相応して変化し、132℃ (4 H₂O) ～142℃ (無水)の間である。

b) 水中のm-クレゾール-6-スルホン酸・二水化物10 g (44.6ミリモル)とパラホルムアルデヒド1 gの懸濁液を20～22℃で8

(41)

患者36名において作用物質を坐薬及びクリーム形で一緒に使用した。患者10名はクリームのみで処理した。治療期間は2～3週間であつた。

試験を行なつた医者及び患者による治療結果の判定は次の表から明らかとなる:

治療結果	試 験 医		患 者	
	症例数	%	症例数	%
極めて良好	9	19	7	15
良 好	25	55	25	55
中 程 度	6	13	6	13
良くならない	5	11	6	13
悪 化	1	2	2	4
計	46	100	46	100

これによれば試験医はすべての症例の約75%の治療結果を良好～極めて良好としている。処置を受けた患者の70%が結果を良好～極めて良好としている。

次に実施例につき本発明を詳細に説明するが、

(40)

日間攪拌する。透明な溶液をa)に記載したように処理する。

収量: 4.6 g (理論値の45%)

母液からカラムクロマトグラフィー精製により表題化合物がさらに得られる。

c) ピペラジン-[2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ- (p-トルオールスルホン酸)] 500 gを50%水酸化ナトリウム溶液500 ml中に60℃で溶かす。同温でメタノール3 lを添加し、沈殿したナトリウム塩を濾過し、熱メタノールで洗浄し、真空中で乾燥させる。このナトリウム塩490 gを加熱下に水600 ml中に溶かし、室温に冷却しイオン交換体カラム(カラム容量200×10 cm; アンバーライトIR120 2.5 Kg)上に加える。溶離物をpH値が3～4となるまで集める; 得られた溶液を真空中40℃で乾燥するまで濃縮し、残分をアセトニトリルから再結晶する。

d) 熱外套を有する内容量7 lのセファデックス管(Sephadex-Sfule) K100/100

(42)

(Pharmazia社)に強酸性イオン交換アンバーライト I R 1 2 0 5 Kgを装入し、サーモスタットを用いて85℃に加熱する。ゴム管ポンプを用いて全体でテトラメチルエチレンジアンモニウム-[2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホネート)] 2 Kg (3.127モル)の85℃で飽和の水溶液を連続的に加える。先ず酸性抽出液を薄層蒸発装置で、次いで回転蒸発装置で蒸発乾燥する。

収量: 1360g (理論値の95%)

融点: 135~140℃

e) イオン交換体アンバーライト I R 1 2 0 (酸性形、イソプロパノールで洗浄) 4ℓをイソプロパノール1.6ℓ中で2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)一水化物の2ナトリウム塩430gと60~80℃で攪拌する。冷却後、イオン交換体を濾別し、最後に氷酢酸500mlを添加した後真空で濃縮する。蒸留残分をジクロルメタン800mlと攪拌すると、この際結晶化が (43)

させる。

収量: 53g (理論値の55%);

融点: >380℃

b) m-クレゾール-6-スルホン酸・二水化物5g (22ミリモル)及びホルムアルデヒド溶液(37%)5ml (62ミリモル)から成る混合物を20~22℃で4時間攪拌し、次いで水15ml中のピペラジン1gと混合する。析出する沈殿を濾別し、水及びエタノールで洗浄する。

収量: 3.5g (理論値の66%)

c) 2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)2g (4.3ミリモル)を水10ml中で無水ピペラジン0.4g (4.7ミリモル)と15分間攪拌する。結晶性沈殿を濾別する。

収量: 2g (理論値の97%)

例 3

テトラメチルエチレンジアンモニウム-[2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p

(45)

起こる。

収量: 2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)・三水化物;

融点: 135~138℃

例 2

ピペラジン-[2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホネート)]

a) m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネート100g (0.486モル)を6N硫酸325ml中に懸濁させ、攪拌下に内部温度を40℃に加熱する。37%ホルマリン溶液(0.453モル)35mlを添加した後、同温で3 $\frac{1}{2}$ 時間攪拌する。次いで氷浴中で冷却し、未反応の出発物質を吸引濾過する。この濾液に冷却下にピペラジン18gを加え、即座に分離する結晶成分を何時間か放置した後室温で濾別する。残分を水、エタノール及び場合に依りエーテルで洗浄し、真空中で50~100℃で乾燥 (44)

-トルオールスルホネート)]・一水化物

a) テトラメチルエチレンジアンモニウムビス-(m-クレゾール-6-スルホネート)1000g (4.06モル)を水500ml及び濃硫酸212g (約2.08モル)から成る混合物中に懸濁させる。30℃に冷却した懸濁液中にホルマリン(37%)288g (266ml、3.56モル)を加え、30℃で48時間攪拌する。次いで氷水で冷却した懸濁液を吸引濾過し、中性まで洗浄し、真空中で乾燥させる。

収量: 730g (理論値の69%)

この生成物は水3ℓから再結晶することができる。

融点: 228~232℃

b) 水50ml中のm-クレゾール-6-アンモニウムスルホネート51g (0.248モル)、テトラメチルエチレンジアミン16.9g (0.145モル)及び濃硫酸38.6g (21ml、0.39モル)から成る80℃に加熱した混合物を36%ホルムアルデヒド溶液20mlと混合し、

(46)

20～23℃で6日間攪拌する。生じた結晶性沈殿を吸引濾過し、水とメタノールで洗浄する。

収量：4.0g（理論値の62%）

例 4

1,4-ジメチルピペラジン-[2,2'-ジヒドロキシ-5,5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホネート)]

a) m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネート1.0g（48.7ミリモル）、硫酸（d=1.84）1.3ml（23.6ミリモル）及びホルムアルデヒド溶液（37%）3.5ml（45.3ミリモル）から成る混合物を60℃で30分間攪拌する。次いで、同温で更に3時間かけて1,4-ジメチルピペラジン1.95ml（14.5ミリモル）を0.1mlの割合いで添加する。冷却後、沈殿を単離する。

収量：6.3g（理論値の52%）；

融点：286～289℃

b) 水10ml中の1,4-ジメチルピペラジン-(m-クレゾール-6-スルホネート)

(47)

沈殿を吸引濾過し、水及びメタノールで洗浄し、真空中で乾燥させる。

収量：1.2g（理論値の36%）

e) 水20ml中の水酸化ナトリウム3.6g（90ミリモル）、m-クレゾール-6-スルホン酸・二水化物1.0g（44.6ミリモル）、36%ホルムアルデヒド溶液3.4ml（44.3ミリモル）からなる混合物を22～25℃で30時間攪拌する。この溶液を希塩酸で中和し、真空中で乾燥するまで濃縮する。エタノール/水から沈殿し、270℃から分解する残分6.3gが得られる。この生成物（4-ヒドロキシメチレン-m-クレゾール-6-スルホン酸のナトリウム塩）2gを水20ml中のm-クレゾール-6-スルホン酸・二水化物2gと一緒に90℃に8時間加熱する。次いで、1,4-ジメチルピペラジン1.1mlを加えpH4に調整する。沈殿を吸引濾過し、水で洗浄し乾燥させる。

収量：1.2g（理論値の30%）

例 5

(49)

1.0g（38ミリモル）及び濃硫酸3.8gからなる混合物中にホルムアルデヒド溶液（36%）2.7ml（35.3ミリモル）を45℃で加え、12時間同温で攪拌し、沈殿を濾別する。

収量：6.1g（理論値の64%）

c) 水10ml中のm-クレゾール-6-アンモニウムスルホネート7.8g（0.038モル）の溶液中に濃硫酸3.15ml及び1,4-ジメチルピペラジン2.17g（0.019モル）を加える。約15分後36%ホルムアルデヒド溶液2.7mlを加え、50℃で22時間攪拌する。沈殿を吸引濾過し、真空中で乾燥させる。

収量：5.4g（理論値の57%）

d) 水10ml中のm-クレゾール-6-スルホン酸・二水化物3g（13.4ミリモル）及びヘキサメチレントトラミン0.32g（2.2ミリモル）から成る混合物を45℃で48時間攪拌する。次いで、水10ml中の1,4-ジメチルピペラジン0.76g（6.2ミリモル）を加え、希塩酸でpH1に調整する。1時間攪拌した後、

(48)

1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-[2,2'-ジヒドロキシ-5,5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホネート)]

a) m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネート1.02g（50ミリモル）、水40ml、濃硫酸5.6ml、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン2.8ml（25ミリモル）及び36%ホルムアルデヒド4mlからなる混合物を45℃で4時間攪拌する。冷却後沈殿を吸引濾過し、水及びメタノールで洗浄し乾燥させる。

収量：2,2'-ジヒドロキシ-5,5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)1モルと1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンからの塩8.4g（理論値の67%）。

融点：>300℃。

b) 水30ml中の2,2'-ジヒドロキシ-5,5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)・四水化物4.6g（10ミリモル）と水20ml中の1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]

(50)

2] オクタン 1.1 g (10 ミリモル) からなる溶液を攪拌下に合する。沈殿を吸引濾過し、水で洗浄し、乾燥させる。

収量: 4.9 g (理論値の 98%)

例 6

ジナトリウム - 2, 2'-ジヒドロキシ - 5, 5'-メチレンジ - (p-トルオールスルホネート) ・一水化物

水 800 ml 中の水酸化ナトリウム 220 g (5.5 モル) の 60℃ 温溶液中に窒素通気下にテトラメチルエチレンジアンモニウム - [2, 2'-ジヒドロキシ - 5, 5'-メチレンジ - (p-トルオールスルホネート)] ・一水化物を加え、遊離した有機塩基を留去する。粘性残分を氷酢 240 ml 及びメタノール 800 ml の強力な攪拌混合物中に注ぐ。微細結晶性沈殿を吸引濾過し、メタノールで洗浄し、真空中で乾燥させる。

収量: 431 g (理論値の 96%);

融点: 約 290℃ (分解)。

(51)

収量: 3 g (理論値の 95%);

融点: 318℃ (分解)

例 9

1, 4-ジベンジルピペラジン - [2, 2'-ジヒドロキシ - 5, 5'-メチレンジ - (p-トルオールスルホネート)]

水 100 ml 中の 2, 2'-ジヒドロキシ - 5, 5'-メチレンジ - (p-トルオールスルホン酸) ・四水化物 4.6 g (10 ミリモル) 及び 2N 硫酸 30 ml 中の 1, 4-ジベンジルピペラジン 2.7 g (10 ミリモル) からなる溶液を合する。沈殿を吸引濾過し、水及びメタノールで洗浄し乾燥させる。

収量: 6.5 g (理論値の 98%);

融点: 260℃ (分解)

例 10

1-メチル - 4-ベンジルピペラジン - [2, 2'-ジヒドロキシ - 5, 5'-メチレンジ - (p-トルオールスルホネート)]

例 9 と同様にして、1-メチル - 4-ベンジ

(53)

例 7

1, 2-エチレンジアンモニウム - [2, 2'-ジヒドロキシ - 5, 5'-メチレンジ - (p-トルオールスルホネート)]

2, 2'-ジヒドロキシ - 5, 5'-メチレンジ - (p-トルオールスルホン酸) ・四水化物 5.8 g (12.9 ミリモル) 及び 1, 2-ジアミノエタン 0.78 g (12.9 ミリモル) を水 20 ml 中で混合し、結晶性沈殿物を濾別する。

収量: 5.2 g (理論値の 90%);

融点: > 270℃

例 8

1-メチルピペラジン - [2, 2'-ジヒドロキシ - 5, 5'-メチレンジ - (p-トルオールスルホネート)]

2, 2'-ジヒドロキシ - 5, 5'-メチレンジ - (p-トルオールスルホン酸) ・四水化物 3 g (6.5 ミリモル) を氷冷メタノール 15 ml 中 1-メチルピペラジン 0.7 ml と混合し、沈殿を吸引濾過する。

(52)

ルピペラジンを用いて表題化合物が収率 83% で得られる。

融点: 約 190℃ (分解)

例 11

ジモルホリン - [2, 2'-ジヒドロキシ - 5, 5'-メチレンジ - (p-トルオールスルホネート)]

メタノール 15 ml 中の 2, 2'-ジヒドロキシ - 5, 5'-メチレンジ - (p-トルオールスルホン酸) ・四水化物 3 g (6.5 ミリモル) の溶液にモルホリン 1.22 ml (14 ミリモル) を加える。生じた沈殿を吸引濾過し、真空中で乾燥させる。

収量: 3.6 g (理論値の 98.5%);

融点: 205 ~ 206℃

例 12

バリウム - [2, 2'-ジヒドロキシ - 5, 5'-メチレンジ - (p-トルオールスルホネート)]

水 50 ml 中の 2, 2'-ジヒドロキシ - 5, 5'-メチレンジ - (p-トルオールスルホン酸) ・

(54)

四水化物の溶液に水20 ml中の塩化バリウム・二水化物6.1 g(25ミリモル)の溶液を加える。沈殿を濾別し、水及びアセトンで洗浄し、乾燥させる。

収量: 1.2 g(理論値の92%);

融点: 196℃から分解

例 13

2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)-二尿素塩

それぞれメタノール150 ml中の2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)・四水化物100 g及び尿素26 g(0.434モル)の溶液を混合し、30分間攪拌する。0℃に冷却した後、沈殿を吸引濾過し、更に物質を得るために濾液を濃縮する。

収量: 9.5 g(理論値の86%);

融点: 約200℃(分解)

例 14

m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネート

(55)

に90℃に加熱して溶かし、90℃に保持したイオン交換体カラムに湿つたアンバーライトIT120(酸性型)300 gを加える。抽出水溶液を50℃で真空中濃縮し、アセトニトリルから残分を再結晶することにより、m-クレゾール-6-スルホン酸が二水化物として得られる。

収量: 10.4 g(理論値の95%);

融点: 90~93℃

例 16

m-クレゾール-6-テトラメチルエチレンジアンモニウムスルホネート

a) m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネート2000 g(9.63モル)を水3ℓ中の水酸化ナトリウム700 g(17.5モル)の95℃熱溶液に加える。遊離アンモニアを完全に除去するために窒素通気下に更に2時間煮沸する。この溶液を水6ℓ中の濃硫酸820 g(9.4モル)からなる混合物に加える。沈殿した結晶は1, 2-ビス-(ジメチルアミノ)-

(57)

m-クレゾール7.5 g(69.4ミリモル)に22℃で攪拌下に濃硫酸(D=1.84)7.08 g(69.4ミリモル)を約5分かけて滴加する。その後反応混合物を50℃に加熱し、この温度で3時間攪拌する。引き続き室温に冷却し、水20 mlで希釈し、未反応のm-クレゾールを除去するために6回それぞれクロロホルム20 mlで抽出する。水相を0℃に冷却し、25%アンモニア溶液8 mlと混合し、0℃で1時間、後攪拌を行なう。沈殿したm-クレゾール-6-アンモニウムスルホネートを吸引濾過し、イソプロパノールで後洗浄する。沈殿を薄層クロマトグラフィーにより精製し、真空乾燥箱中で60℃で乾燥させる。

収量: 4.2 g(理論値の30%);

融点: 255~257℃(分解)

例 15

m-クレゾール-6-スルホン酸

m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネート100 g(0.488モル)を水200 ml中

(56)

エタン560 g(4.82モル)を引き続き添加し加熱すると再び溶ける。冷却後、沈殿した塩を吸引濾過し、洗浄し、乾燥させる。m-クレゾール-6-スルホン酸1モルに関し塩基0.5モルが得られる。

収量: 20.44 g(理論値の86%);

融点: 183~185℃

b) アンモニウム塩のかわりに、遊離のm-クレゾール-6-スルホン酸(二水化物)を当量の1, 2-ビス-(ジメチルアミノ)-エタンと水中で反応させると、同じ生成物がほとんど定量的な収率で得られる。

c) m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネートを除去するために水溶液中の水酸化ナトリウムではなくて、クロルベンゾール中の1, 2-ビス-(ジメチルアミノ)-エタンを使用することはもう1つの方法である。例えばクロルベンゾール250 ml中のm-クレゾール-6-アンモニウムスルホネート233 g(1.14モル)と1, 2-ビス-(ジエチルアミノ)-

(58)

エタン 190 ml (1.26 モル) を約 160℃ に加熱し、濾過し、この濾液を氷酢酸 75 ml と混合すると融点 182~184℃ の表題化合物 24.2 g (理論値の 86%) が得られる。

例 17

1, 4-ジメチルピペラジン-(m-クレゾール-6-スルホネート)

a) 水 300 ml 中の m-クレゾール-6-スルホン酸・二水化物 100 g (0.445 モル) の溶液に 1, 4-ジメチルピペラジン 30 ml (0.223 モル) を加える。0℃ で 0.5 時間攪拌した後、沈殿を濾別し、水及びメタノールで洗浄し、乾燥させる。

収量: 109 g (理論値の 93%);

融点: 236~238℃。

この塩は m-クレゾール-6-スルホン酸 1 モル当り 1, 4-ジメチルピペラジン及び結晶水 1 モルを含有する。

b) 出発物質として m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネートを使用するとき、同じ (59)

ペラジン-ジヒドロクロリド 2.6 g (10 ミリモル) の溶液を攪拌下に合し、沈殿を濾別する。

収量: 3.9 g (理論値の 53%);

融点: 142~146℃。

例 20

1, 4-ジベンジルピペラジン-m-クレゾール-6-スルホネート

例 6 に記載してあると同様にして 2 N 硫酸 30 ml 中に溶解したジベンジルピペラジン 5.3 g (20 ミリモル) 及び水 200 ml 中の m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネート 8.2 g (40 ミリモル) から表題化合物 11.6 g (理論値の 92%) が得られる。融点 223℃

例 21

1, 4-ジアザビスクロ[2・2・2]オクタン-m-クレゾール-6-スルホネート

水 10 ml 中の m-クレゾール-6-スルホン酸・二水化物 2.24 g (10 ミリモル) の溶液と水 10 ml 中の 1, 4-ジアザビスクロ[2・2・2]オクタン 0.55 g (5 ミリモル) を攪

(61)

塩が得られる。当量の塩酸及び半当量の 1, 4-ジメチルピペラジンを添加した後、ほとんど定量の収率で沈殿する。

例 18

モルホリン-m-クレゾール-6-スルホネート

m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネート 100 g (0.49 モル) をモルホリン 47 ml (0.54 モル) と水中で 100℃ に 10 時間加熱し、この溶液を真空中で乾燥させる。この残分をアセトン 200 ml で取り込み、不溶の残分を濾別し、アセトン及びエーテルで洗浄する。

収量: 106 g (理論値の 79%);

融点: 167~170℃。

例 19

1-ベンジル-4-メチルピペラジン-m-クレゾール-6-スルホネート

水 45 ml 中の m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネート 4.1 g (20 ミリモル) の溶液と水 15 ml 中の 1-ベンジル-4-メチルピ (60)

拌下に合し、この沈殿を濾別する。収量: 1.4 g (理論値の 57%); 融点: 250℃。

例 22

バリウム-m-クレゾール-6-スルホネート

m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネート 100 g (0.48 モル) を水 200 ml 及び濃塩酸 10 ml と透明な溶液となるまで加熱し、次いで水 120 ml 中に溶けた塩化バリウム 50 g (0.2 モル) を添加し、沈殿を濾別する。収量: 77 g (理論値の 75%); 融点: > 250℃。

例 23

エチレンジアンモニウム-ジ-(m-クレゾール-6-スルホネート)

水 20 ml 中の m-クレゾール-6-スルホン酸・二水化物 5 g (22 ミリモル) の溶液にエチレンジアミン 0.7 g (12 ミリモル) を加え、沈殿を濾別する。収量: 3.4 g (理論値の 70%); 融点: 226~229℃。

(62)

例 24

ピペラジン-ジ- (m-クレゾール-6-スルホネート)

例23と同様にして水10 ml中のm-クレゾール-6-スルホン酸・二水化物2 gとピペラジン0.4 gから表題化合物1.4 g (理論値の69%)が得られる。融点: 254~256℃ (分解)

例 25

1-メチルピペラジン-m-クレゾール-6-スルホネート

m-クレゾール-6-アンモニウムスルホネート100 g (0.49モル)を水200 ml中で1-メチルピペラジン48.6 g (0.49モル)と一緒に7~8時間煮沸し、次いで真空中で乾燥させる。残分をアセトン50 mlと攪拌し、沈殿を吸引濾過する。収量69 g (理論値の49%)、融点129~131℃ (メタノールから)。

例 26

内診用濃縮液

(63)

作用物質各9 mgを含有する錠錠100000個のチャージの製造

乳糖90 kg及びカルボキシメチルセルロース17 kgを混合し、変性アルコール50 l中の2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)9 kgの溶液で湿潤させ、メッシュ巾1.5 mmの篩で顆粒とする。この顆粒を渦層乾燥器中で相対湿度50~60%まで乾燥させ、タルク4 kgと混合し、篩にかけた後打錠し各1200 mgの錠剤とする。

例 29

作用物質18 mgを含有するゲル1 g; 25 kgのチャージの製造:

ポリエチレングリコール400 18,750 kg及びポリエチレングリコール20000 5,000 kgを60°~70℃で溶融する。この溶融物中に2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)の36%溶液を混入する。十分攪拌しつつ、このゲルを20℃に冷却し、内容量各50 gのチュ

(65)

チャージ100 kgの製造:

2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)36 kgを攪拌下に蒸留水64 kgをV₂A-容器中で蒸留水64 kg中に入れる。1時間攪拌した後、この溶液は均質となり、各100 mlのガラス瓶に満たす。

例 27

膠球

作用物質各90 mgの膠球100000個のチャージの製造

2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)9 kgを蒸留水9 l中に溶かす。ポリエチレングリコール4000 57 kg及びポリエチレングリコール1500 225 kgを70℃で溶融させる。攪拌下に作用物質の水溶液をこの溶融物に入れる。50℃に冷却した後、調剤済の物質を各3 gに卵型に注入する。

例 28

膠錠

(64)

ープに充填する。

例 30

軟膏

作用物質50 mgを含有する軟膏1 g; 25 kgのチャージの製造:

ポリエチレングリコール400 8,750 kg及びポリエチレングリコール550 13,750 kgを50℃で溶融する。40℃に冷却した後、同量の水に溶かした2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)1,250 kgを加える。この軟膏が温度25℃となるまで攪拌する。軟膏を内容量各50 gのチューブに充填する。

例 31

坐薬

作用物質100 mgを含有する坐薬10000個のチャージの製造:

2, 2'-ジヒドロキシ-5, 5'-メチレンジ-(p-トルオールスルホン酸)・二尿素塩1 kgをコロイド二酸化珪素0.1 kgと一緒に30 μm

(66)

より小さい粒径に粉碎し、40℃で溶融した硬質脂肪 (Adeps solidus) 中に攪拌により混入させ、坐薬とする。

復代理人 弁理士 矢 野 敏 雄



第1頁の続き

- ⑫発 明 者 ロタール・バロン
ドイツ連邦共和国ライヒエナウ
・フライヘア・フォン・フント
ビスシュトラッセ2
- ⑬発 明 者 ヴォルフガング・プリュツセ
ドイツ連邦共和国アレンスバッ
ハ・コンスタンツアー・シュト
ラーセ13
- ⑭発 明 者 ウーヴェ・クリューガー
ドイツ連邦共和国コンスタンツ
・ノイハウザー・シュトラッセ
11

(67)